



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Soraya Mayumi Sasaoka Zamoner

**Segurança do cinacalcete em crianças e
adolescentes com distúrbio mineral e ósseo na
doença renal crônica: revisão sistemática e
metanálise proporcional de série de casos**

Dissertação apresentada à Faculdade
de Medicina, Universidade Estadual
Paulista “Julio de Mesquita Filho”,
Câmpus de Botucatu, para obtenção
do título de Mestre em Fisiopatologia em
Clínica Médica

Orientador: Prof. Dr. Luís Gustavo Modelli de Andrade
Co-orientador: Profa. Titular Jacqueline Teixeira Caramori

Botucatu

2021

Soraya Mayumi Sasaoka Zamoner

Segurança do cinacalcete em crianças e adolescentes com distúrbio mineral e ósseo na doença renal crônica: revisão sistemática e metanálise proporcional de série de casos

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Fisiopatologia em Clínica Médica

Orientador: Prof. Dr. Luís

Gustavo Modelli de Andrade Co-

orientador: Profa. Titular

Jacqueline Teixeira Caramori

Botucatu

2021

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Zamoner, Soraya Mayumi Sasaoka.

Segurança do cinacalcete em crianças e adolescentes com distúrbio mineral e ósseo na doença renal crônica : revisão sistemática e metanálise proporcional de série de casos / Soraya Mayumi Sasaoka Zamoner. - Botucatu, 2021

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Luis Gustavo Modelli de Andrade
Coorientador: Jacqueline Teixeira Caramori
Capes: 40101134

1. Crianças. 2. Adolescentes. 3. Cinacalcete.
4. Insuficiência renal crônica. 5. Distúrbio mineral e ósseo na doença renal crônica. 6. Hiperparatireoidismo.

Palavras-chave: Calcimiméticos; Cinacalcete; Doença renal crônica pediátrica; Hiperparatireoidismo; Paratormônio.

Ao meu marido, Welder

Meu companheiro e amigo, pelo apoio incondicional e sonhos compartilhados. Por ser meu guia, me compreender, acompanhar e estimular em todas as escolhas e decisões. Sem a qual nenhuma conquista valeria a pena.

Aos meus pais, Norito e Neuza e aos meus irmãos Paula, Marcelo e Sabrina

Que dignamente apresentaram-me ao caminho da honestidade, persistência e união, ensinaram-me a buscar forças e a superar obstáculos, a doar sempre o meu melhor e a sempre buscar ser uma pessoa melhor. Incentivadores constantes e responsáveis pelo que hoje sou.

A **Deus**, primeiramente, por ser essencial em minha vida, autor de meu destino e meu guia, abençoando-me sempre. Por tudo que me proporcionou, pelas pessoas maravilhosas e grandes oportunidades que colocou em meu caminho, e por me dar forças para seguir sempre em frente.

Ao meu orientador **Prof. Dr Luis Gustavo Modelli de Andrade**, o meu agradecimento pelo exemplo profissional e pela oportunidade de realizar este projeto ao seu lado. Meu respeito, gratidão e eterna admiração.

Aos membros da banca do Exame Geral de Qualificação, **Profa. Dra Vania Nunes dos Santos Nogueira** e **Profa. Dra. Marcia Camegaçava Riyuzo**, que dedicaram seu tempo e conhecimento para enriquecer este trabalho.

À minha chefe e amiga **Profa. Dra. Márcia Camegaçava Riyuzo** e ao meu colega e amigo **Dr. Henrique Mochida Takase** por todo apoio e confiança.

Aos meus queridos sobrinhos (Mariane, Nicole, Alice, Matheus, Nathalia e Luiza), por tornarem essa jornada mais leve com seus sorrisos.

Aos **pacientes**, principais motivadores da busca por novos saberes e razão de toda a dedicação deste trabalho.

RESUMO

Introdução: A doença mineral e óssea nos pacientes com doença renal crônica na infância pode causar anormalidades no cálcio, fósforo, paratormônio (PTH) e vitamina D e quando não tratada pode resultar em comprometimento do crescimento, deformidades ósseas, fraturas e calcificação vascular. Cinacalcete é um calcimimético amplamente utilizado como terapia na redução nos níveis de PTH na população adulta, tendo entre seus efeitos colaterais a hipocalcemia. A análise da segurança na população pediátrica é questionada devido à escassez de ensaios clínicos randomizados nessa faixa etária.

Objetivo: O objetivo desta revisão foi avaliar o aparecimento de hipocalcemia sintomática ou outros eventos adversos (graves ou não graves) com o uso de cinacalcete em crianças e adolescentes com distúrbio mineral e ósseo na doença renal crônica.

Crterios de inclusão: Esta revisão considerou ensaios clínicos randomizados (ECR), estudos de caso-controle, séries de casos e coorte, em pacientes de 0 a 18 anos de idade, portadores de doença renal crônica estadio 3 a 5 com distúrbio mineral e ósseo que receberam cinacalcete.

Método de busca: os estudos foram obtidos das fontes PUBMED, EMBASE, LILACS, SCOPUS, WEB OF SCIENCE, e COCHRANE sem restrição de idioma.

Coleta e análise: foi utilizada ferramenta de extração de dados padrão e foram analisados o aparecimento de hipocalcemia ou outros eventos adversos (graves ou não graves). A análise estatística foi realizada com software R com pacote metafor e os desfechos foram tratados como variáveis dicotômicas. Devido à diferença entre os estudos incluídos, o modelo de efeito aleatório foi utilizado. Foram utilizadas ferramentas do *Joanna Briggs Institute* para avaliação do risco de viés.

Resultados: esta revisão incluiu 9 artigos (4 ECRs e 5 séries de casos). Houve viés de informações demográficas e de características clínicas dos pacientes em cerca de 50% dos estudos. Houve incidência de 0,2% de evento adverso fatal e 16% de eventos adversos graves ($p < 0,01$ e $I^2 = 69\%$), além de 10,7% de hipocalcemia, totalizando 45,7% de eventos adversos totais.

Conclusão: O calcimimético cinacalcete, se utilizado na população pediátrica, deve ter cuidadosa monitorização dos níveis de cálcio sérico e atenção a possíveis eventos adversos, principalmente nas crianças menores de 50 meses.

Registro PROSPERO: CRD42019132809

Palavras-chave: Calcimiméticos. Hiperparatireoidismo. Paratormônio. Doença renal crônica pediátrica. Cinacalcete.

ABSTRACT

Introduction: Mineral and bone disease in children with chronic kidney disease can cause abnormalities in calcium, phosphorus, parathyroid hormone (PTH), and vitamin D and when left untreated can result in impaired growth, bone deformities, fractures, and vascular calcification. Cinacalcet is a calcimimetic widely used as a therapy to reduce PTH levels in the adult population, with hypocalcemia among its side effects. The analysis of safety in the pediatric population is questioned due to the scarcity of randomized clinical trials in this group.

Objective: The aim of this review was to assess the onset of symptomatic hypocalcemia or other adverse events (serious or non-serious) with the use of cinacalcet in children and adolescents with mineral and bone disorder in chronic kidney disease.

Inclusion criteria: This review considered randomized controlled trials (RCT), case-control, case series, and cohort studies, in patients aged 0 to 18 years, with stage 3 to 5 chronic kidney disease with mineral and bone disorder who received cinacalcet.

Research methods: studies were obtained from PUBMED, EMBASE, LILACS, SCOPUS, WEB OF SCIENCE, and COCHRANE databases without language restriction.

Data collection and analysis: a standard data extraction tool was used and the onset of hypocalcemia or other adverse events (serious or non-serious) were analyzed. Statistical analysis was performed using R software with a metaphor package and outcomes were treated as dichotomous variables. Due to the differences between the included studies, the random effect model was used. Joanna Briggs Institute tools were used to assess the risk of bias.

Results: This review included 9 articles (4 RCTs and 5 case series). There was a bias in demographic information and clinical characteristics of patients in about 50% of the studies. There was an incidence of 0.2% of fatal adverse events and 16% of serious adverse events ($p < 0.01$ and $I^2 = 69\%$), in addition to 10.7% of hypocalcemia, totaling 45.7% of total adverse events.

Conclusion: If used in the pediatric population, the calcimimetic cinacalcet should be carefully monitored for serum calcium levels and attention to possible adverse events, especially in children under 50 months.

PROSPERO register: CRD42019132809

Keywords: Calcimimetics. Hyperparathyroidism. Parathormone. Pediatric chronic kidney disease. Cinacalcet.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. OBJETIVOS	12
3. MÉTODOS	12
4. RESULTADOS	15
5. DISCUSSÃO	27
6. CONCLUSÃO	29
7. ANEXOS	29
8. REFERÊNCIAS	33

1. INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é uma síndrome clínica caracterizada pela perda gradual da função renal, podendo evoluir em alguns casos para doença renal terminal. De acordo com *North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies 2008 Annual Report* (1) apresenta incidência global de 3,1 a 13 casos por milhão de população com idade compatível (pmpic) por ano quando considerada taxa de filtração glomerular (TFG) menor que 30 mL/min/1,73m² (2, 3) e, no Brasil, (4), tendo como principal causa na infância as malformações do trato urinário, seguido de Glomeruloesclerose Segmentar Difusa (5). Além do comprometimento do crescimento causado tanto pelas complicações da DRC, como devido a patologias de base, a doença renal terminal aumenta em 30 a 150 vezes a mortalidade quando comparada com a população pediátrica geral e reduz a expectativa de vida em torno de 50 anos (6).

Dentre as complicações da DRC, o paciente evolui com desequilíbrio do metabolismo mineral e ósseo, caracterizada por anormalidades de cálcio, fósforo, paratormônio (PTH), vitamina D, fator de crescimento fibroblástico (FGF) 23, calcificações vasculares, comprometimento do crescimento linear e alterações na histologia óssea (7-9) caracterizadas como as doenças de baixo ou alto *turnover* ósseo. Sabe-se que a infância e a adolescência são períodos críticos para o estabelecimento de tecido ósseo saudável, e as alterações metabólicas podem estar presentes desde os estágios iniciais da doença renal crônica, levando a baixa estatura, deformidades ósseas e fraturas, impactando negativamente na qualidade de vida e contribuindo para uma diminuição significativa na expectativa de vida devido a doença cardiovascular. Juntamente com os efeitos psicológicos da baixa estatura, o retardo do crescimento está associado a maior morbimortalidade em pacientes com DRC (10).

O objetivo do tratamento do hiperparatireoidismo secundário em crianças é normalizar o metabolismo mineral (7) com o intuito de otimizar o crescimento, reduzir as deformidades ósseas e minimizar a progressão da calcificação extra-esquelética (9, 10). Uma revisão sistemática publicada no *Cochrane Database* por Hanh et al.(11) abordou terapias tradicionais para o manejo desses distúrbios metabólicos em crianças com DRC, como esteróis, análogos de vitamina D e quelantes de fosfato; no entanto, esta revisão não incluiu o uso de cinacalcete nessa população,

provavelmente devido à escassez de ECR sobre o uso dessa droga na população pediátrica.

O cinacalcete é um modulador alostérico do receptor sensível a cálcio (CaSR) aprovado em adultos para o manejo do hiperparatireoidismo secundário na doença renal crônica. É responsável por aumentar a sensibilidade do CaSR, presente especialmente nas glândulas paratireoides, ao cálcio sérico, sendo que sua ativação resulta em supressão da secreção de paratormônio (PTH), permitindo um melhor controle do hiperparatireoidismo secundário. No entanto, seja por diminuição da mobilização de cálcio do metabolismo ósseo (12), seja por mecanismos ainda desconhecidos, pode resultar em hipocalcemia sintomática grave, com relatos na literatura variando desde mialgia e câimbras a tetania, convulsões ou potencial para prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma. No estudo EVOLVE (13) em que foi comparado o uso de cinacalcete e placebo em 3883 pacientes adultos portadores de hiperparatireoidismo secundário a DRC, foi relatada hipocalcemia em cerca de 12% dos pacientes que receberam Cinacalcete. Outra preocupação sobre seu uso em criança se faz devido a localização de calcimiméticos em condrócitos, porém alguns estudos mostraram que não houve comprometimento do crescimento ósseo longitudinal com o uso da medicação (14-16).

As atuais recomendações do KDIGO de 2017 (7) expõem a escassez de ensaios clínicos randomizados (ECR) em crianças que abordem não apenas segurança e eficácia, mas também resultados centrados no paciente, como mortalidade, vasculopatia calcificada e distúrbio mineral e ósseo (DMO). Os dados relativos a essa população decorrem de 2 ECR, estudos observacionais ou de intervenção não controlados e relatos de séries de caso (17-21).

Em 2017 a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) aprovou o uso do cinacalcete em crianças maiores de 3 anos de idade portadoras de doença mineral e óssea com doença renal crônica em diálise que não apresentam controle do hiperparatireoidismo com as terapias tradicionais, nos Estados Unidos da América e no Brasil, o medicamento ainda não foi aprovado para esta população.

A Sociedade Europeia de Nefrologia Pediátrica e o Grupo ERA-EDTA (2020)(22) publicaram, recentemente, documento com 22 posicionamentos em relação ao uso de cinacalcete em crianças em diálise. Foi realizada revisão

sistemática, utilizando a base de dados PubMed até fevereiro de 2019, tendo sido incluídos ECRs, estudos prospectivos não controlados ou observacionais, estudos retrospectivos e série de casos com mais de 5 pacientes, com restrição de idioma (inglês). Dentre os posicionamentos, orienta-se que o medicamento não deve ser iniciado na presença de hipocalcemia e, caso iniciado, que os níveis de cálcio sejam reavaliados semanalmente durante o ajuste de dose e ao menos mensalmente após atingir dose de manutenção. Além disso, sugere-se que os pais sejam fortemente orientados sobre os sinais e sintomas de hipocalcemia.

2. OBJETIVOS

O objetivo desta revisão sistemática com metanálise proporcional de séries de casos é avaliar o aparecimento de hipocalcemia sintomática ou outros eventos adversos (graves e não graves) com o uso de cinacalcete em crianças e adolescentes com doença renal crônica e distúrbio mineral e ósseo, complementando estudos pré-existentes de eficácia.

3. MÉTODOS

A. Protocolo e registro PROSPERO: CRD42019132809

B. Critérios de elegibilidade:

- I. **Tipos de estudo:** revisão sistemática que incluiu ensaios clínicos randomizados, estudos de caso-controle, séries de casos e coorte publicados em fontes habituais e em literatura cinzenta (*Clinical Trials*).
- II. **Participantes:** pacientes com idade entre 0 anos e 18 anos de idade, portadores de doença renal crônica dos estádios 3 a 5 (dialíticos e não dialíticos) com distúrbio mineral e ósseo
- III. **Intervenção:** uso de cinacalcete associado ou não a análogos da vitamina D e quelantes de fósforo
- IV. **Comparação:** sem grupo comparação
- V. **Desfechos avaliados:** hipocalcemia sintomática e outros eventos adversos graves ou não graves
- VI. **Definições:**

i.Hipocalcemia: foi definida de acordo com os critérios do NKF KDOQI (23) em 4 estudos (17-20) (0 a 11 meses: Cálcio sérico corrigido <8,8mg/dL; 1 a 12 anos <9,4mg/dL; 13 a 20 anos <8,8mg/dL) e Cálcio sérico corrigido <8,4mg/dl nos ECR (24-27).

ii.Hipocalcemia sintomática: Os potenciais sintomas de hipocalcemia foram definidos somente por Warady et.al (27), como dor muscular, espasmos ou câimbras, vertigem, ansiedade extrema e arritmias cardíacas

iii.Evento adverso grave: Os ensaios clínicos randomizados (24-27) e uma série de casos (18) utilizaram o *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (28) para categorizar os eventos adversos, sendo considerado evento adverso grave, um evento que tenha resultado em morte, risco de vida, necessidade de internação hospitalar, incapacidade ou que tenha interferido substancialmente na atividade diária ou a presença anomalia congênita ou defeitos de nascimento. Os demais estudos não descreveram critérios de classificação de eventos adversos.

iv.Evento adverso não grave: evento não classificado como grave.

VII. Estratégia de busca: Foi realizada busca de estudos publicados obtidos das fontes PUBMED, EMBASE, LILACS, SCOPUS, WEB OF SCIENCE e COCHRANE 1927 a janeiro/2020 e nova busca em dezembro/2020) sem restrição de idiomas. Foram utilizadas palavras-chave, termos “MeSH”, “Emtree terms”, DeCS e vocabulário não controlado visando selecionar todos os artigos relacionados ao uso de cinacalcete no tratamento do distúrbio mineral e ósseo na doença renal crônica na população pediátrica. Estratégia de busca completa no anexo.

VIII. Seleção dos estudos: Após a pesquisa, todas as citações identificadas foram agrupadas e carregadas no EndNote versão 17.0.0.7071 (2013) e a duplicação removida. Os títulos e resumos foram examinados por dois revisores independentes (Zamoner, S.M.S e Takase, H.M) com base nos critérios de inclusão da revisão. Os estudos potencialmente relevantes foram recuperados na íntegra. O texto completo das citações selecionadas foi avaliado em detalhes de acordo com os critérios de inclusão pelos dois revisores. Os motivos da exclusão de estudos em texto completo que não

atenderam aos critérios de inclusão foram registrados e relatados na revisão sistemática. Quaisquer divergências que surgiram entre os revisores em cada etapa do processo de seleção do estudo foram resolvidas por meio de discussão ou com um terceiro revisor (Modelli, L.G.A). Os resultados da pesquisa foram relatados na íntegra na revisão sistemática final e apresentados em um fluxograma de itens de relatório preferenciais para revisões sistemáticas e meta- análises (PRISMA) (29).

IX. Extração de dados: Os dados foram extraídos dos estudos incluídos na revisão pelos dois revisores independentes, usando a ferramenta de extração de dados padronizada. Os dados extraídos incluíram detalhes específicos sobre as populações, métodos de estudo, tratamentos utilizados, bem como suas doses, tempo de tratamento, eventos adversos e dados laboratoriais envolvidos no distúrbio mineral e outros. Quaisquer divergências que surgiram entre os revisores foram resolvidas por meio de discussão ou com o terceiro revisor.

X. Risco de viés individual: Os estudos elegíveis foram avaliados criticamente pelos dois revisores independentes no nível do estudo quanto à qualidade metodológica na revisão, utilizando instrumentos padronizados de avaliação crítica do *Joanna Briggs Institute* (30). Os autores dos trabalhos foram contatados para solicitar dados ausentes ou adicionais para esclarecimento, quando necessário. Quaisquer divergências que surgiram foram resolvidas por meio de discussão ou com o terceiro revisor. Os resultados da avaliação crítica foram relatados em tabelas. Todos os estudos, independentemente dos resultados de sua qualidade metodológica, foram submetidos à extração e síntese de dados (sempre que possível).

XI. Análise de dados e síntese de resultados: Foi utilizada técnica de metanálise de proporção utilizando o método da variância inversa e para a estimativa do efeito os *Random effects model*. As proporções foram transformadas utilizando *Freeman-Tukey Double Arcsine Transformation*. A heterogenidade foi quantificada pelo *DerSimonian-Laird Estimator for tau²*. Foi utilizado o pacote metafor do software R (31) versão 4.0.2. Os desfechos de interesse foram tratados como variáveis dicotômicas, com seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%).

XII. Risco de viés entre os estudos: Avaliamos o viés de publicação através de inspeção visual dos gráficos em funil para cada resultado em que identificamos 2 ou mais estudos elegíveis. A heterogeneidade estatística foi avaliada utilizando o teste estatístico I^2 , e significância foi assumida quando o resultado de I^2 foi superior a 50%. Esta medida ilustra a porcentagem da variabilidade nas estimativas de efeito resultante de heterogeneidade, ao invés de erros de amostragem e pode ser interpretada da seguinte forma:

- 0% a 40% - heterogeneidade pode não ser importante
- 30% a 60% - pode representar heterogeneidade moderada
- 50% a 90% - pode representar heterogeneidade substancial
- 75% a 100% - heterogeneidade considerável.

Foi também considerado $p < 0,05$ como estatisticamente significativo para o cálculo da heterogeneidade.

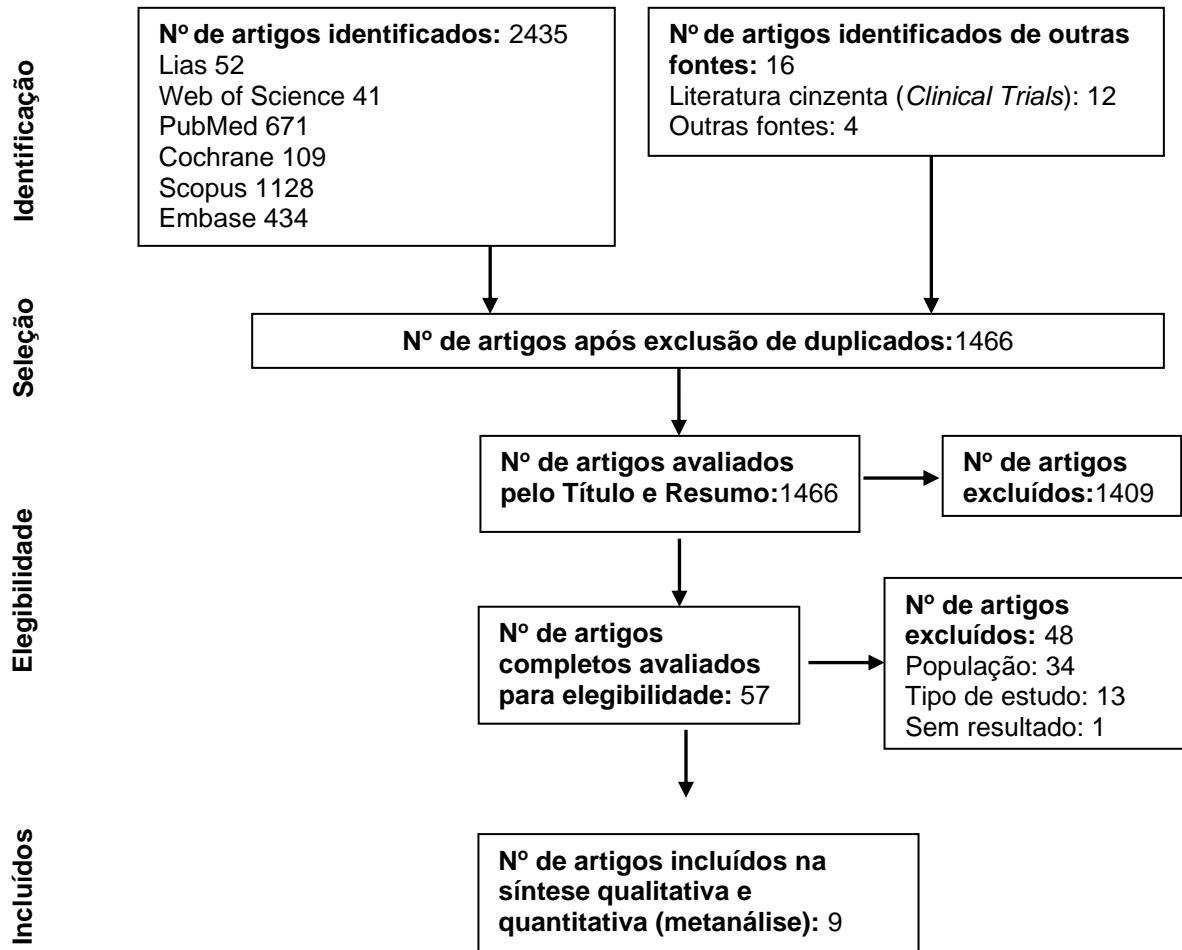
Foram seguidas as recomendações das declarações PRISMA (29) na elaboração dos protocolos de estudos e descrição dos achados.

4. RESULTADOS

A. Seleção dos estudos

A pesquisa bibliográfica identificou 2435 referências (52 LILACS, 41 Web of Science, 671 PubMed, 109 Cochrane, 1128 Scopus, 434 Embase), 4 referências adicionadas a partir da bibliografia dos artigos encontrados e 12 referências a partir da literatura cinzenta (32). Após a triagem pelo título e resumo, obtivemos cópias do texto completo de 115 estudos sobre o uso de cinacalcete para o tratamento do distúrbio mineral e ósseo na criança e no adolescente com doença renal crônica. No entanto, 106 artigos foram excluídos, pois não preenchiam os critérios a seguir: 30 artigos referentes a população, 14 artigos referentes a tipos de estudos, 8 artigos referentes a medicação, 53 artigos referentes a tipos de publicação e 1 artigo que não apresentava resultados (literatura cinzenta). Foram então selecionados 9 artigos, sendo 4 ensaios clínicos randomizados e 5 séries de casos, que contemplaram todos os requisitos metodológicos (Figura 1).

Figura 1. Fluxo de seleção de artigos



B. Descrição dos estudos incluídos

Foram incluídas 5 séries de casos (17-21) e 4 ensaios clínicos randomizados (24-27), sendo que 3 desses estudos (24-26) foram analisados de acordo com os dados encontrados no *Clinical Trials* (32), totalizando 149 pacientes que receberam cinacalcete, tendo sido excluídos os grupos controles dos ECRs devido à natureza do presente trabalho. A média de idade dos pacientes variou de 35,9 a 204 meses. Apenas dois estudos incluíram pacientes não-dialíticos, um deles com 6 pacientes portadores de doença renal crônica estágio 4 (17) e o outro com 1 paciente portador de doença renal crônica estágio 5 em tratamento conservador (19). Os demais estudos incluíram somente pacientes dialíticos. A doença de base dos pacientes não foi reportada nos ensaios clínicos randomizados, já nas séries de casos foi, em sua grande maioria, secundária a *CAKUT* (*Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract*), variando de 33,33% (17) a 83% (20). A média de PTH pré cinacalcete variou de 932pg/ml (19) a 1931pg/ml (17). A tabela 1 descreve as características clínicas e laboratoriais dos pacientes incluídos nos ensaios clínicos randomizados e nas séries de casos.

Tabela 1: Características clínicas e laboratoriais dos pacientes incluídos nos ECR e nas séries de casos

	Alharthi A, 2015	Dotis, 2013	Muscheites, 2008	Silverstein, 2008	Platt, 2010	Warady B, 2019	EUCTR, 2017	NCT 01439867	NCT 02341417
Tipo de estudo	Séries de casos	Séries de casos	Séries de casos	Séries de casos	Séries de casos	ECR	ECR	ECR	ECR
Número participantes	28	4	7	9	6	22	27	18	28
Idade (meses) *	NI	102	204	174	67,2	159,6 (43,2)	153,6 (NI)	35,9 (16,8)	168 (NI)
Sexo feminino (%)	64	50	57,14	33,33	16	54,5	44	33,3	64
Etnia Branca (%)	NI	NI	NI	0	NI	72,7	79	83	78
Estadio DRC (%)							NI	NI	NI
DRC-4	21	0	0	0	0				
DRC-5c	0	0	14,28	0	0				
DRC-5d-HD	21	0	42,85	66,66	66	68,2			
DRC-5d-DP	57	100	42,85	33,33	33	31,8			
Doença de base (%)						NI	NI	NI	NI
CAKUT	46	50	71,43	33,33	83				
GESF	21	25	0	11	17				
outros	33	25	28,57	55,55	NI				
PTH pré (pg/ml)*	1931,76 (±794)	1170 (NI)	932 (NI)	1070 (±171)	970 (NI)	757,1 (±440,1)	945,7 (±635)	1299 (634)	1047 (NI)
Cálcio pré (mg/dl)*	9,82 (±0,28)	9,55 (NI)	10,18 (NI)	9,4 (±0,2)	9,9 (±0,2)	9,91 (±0,54)	NI	10,15 (0,76)	9,8 (NI)

Abreviações: DRC: doença renal crônica; c: conservador; d: dialítico; CAKUT: *Congenital Anomalies of The Kidney and Urinary Tract*; GESF: Glomeruloesclerose Segmentar e Focal; PTH: paratormônio

*média e desvio-padrão

C. Risco de viés dos estudos incluídos:

Foram utilizadas ferramentas da Colaboração *Joanna Briggs Institute* (30) para a análise de risco de viés. Quatro estudos apresentaram viés grave na apresentação dos dados demográficos e nas informações clínicas dos pacientes e 2 estudos apresentaram viés grave na apresentação dos desfechos durante o seguimento (tabela 2), fazendo com que houvesse viés de informações demográficas e de características clínicas dos pacientes em 50% dos estudos (figura 3).

Figura 2: sumário do risco de viés: avaliação dos autores sobre risco de viés dos estudos

		Risk of Bias Domains									
Study		D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10
Study	Alharti	+	+	+	+	+	+	+	×	+	+
	Dotis	+	+	+	—	—	+	+	—	+	—
	Muscheites	×	+	+	—	—	×	+	+	—	+
	Silverstein	+	+	+	×	×	+	+	+	—	+
	Platt	—	+	+	—	—	×	×	×	+	—
	Warady	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	EUCTR	+	+	+	+	+	×	×	+	+	+
	NCT01439867	+	+	+	+	+	+	×	+	+	—
	NCT02341417	+	+	+	+	+	×	×	+	+	—

Domains:

D1: Bias due to criteria inclusion

D2: Bias in measurement of the condition in all patients

D3: Bias in methods used for identification of the condition

D4: Bias in inclusion of the patients

D5: Bias due to complete inclusion of the participants

D6: Bias in reporting of the demographics

D7: Bias due to clinical information of the participants

D8: Bias in reporting outcomes of follow up

D9: Bias due to demographic information of the site of the study

D10: Bias in statistical analysis

Judgement

+

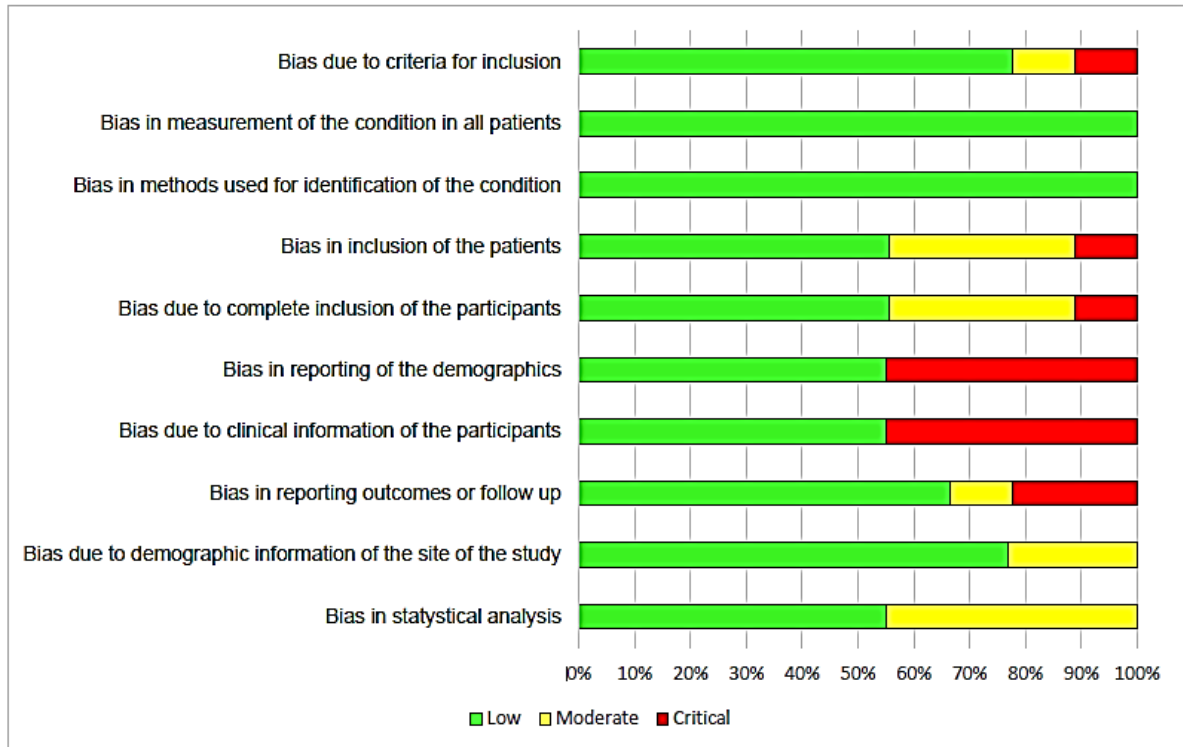
—

Moderate

×

Serious

Figura 3: qualidade metodológica: avaliação dos autores sobre a qualidade metodológica de cada item, apresentado como porcentagem de todos os estudos incluídos



D. Resultados dos estudos individuais

Em relação ao uso de cinacalcete, os estudos apresentaram variações importantes relativas a doses e tempo de uso, com dose inicial de 0,2mg/kg/dia (24, 26) a 0,63mg/kg/dia (20), dose máxima de 0,25mg/kg/dia (19) a 4,2mg/kg/dia (25) e duração de 1 mês (19) a 24 meses (17), não tendo sido informado o tempo de uso da medicação em 2 estudos (25, 26). Um dos estudos não informou o aparecimento de eventos adversos graves ou fatais (17), 4 reportaram eventos adversos graves em 16% dos pacientes (24) a 52,97% (25) e somente 2 estudos apresentaram eventos adversos fatais (26, 27). A hipocalcemia foi relatada em 6 estudos, variando de 10,7% (26) a 33% (20) e o total de eventos adversos foi de 81,8% em Warady, 84% em EUCTR, 82% em NCT 01439867 e 71% em NCT 02341417 (Tabela 2). As descrições dos eventos adversos graves relatados nos estudos encontram-se detalhadas na tabela 3.

Tabela 2: desfechos clínicos e laboratoriais

	Alharthi A, 2015	Dotis, 2013	Muscheites, 2008	Silverstein, 2008	Platt, 2010	Warady B, 2019	EUCTR, 2017	NCT 01439867	NCT 02341417
Dados relacionados ao uso de cinacalcete									
Dose inicial Cinacalcete, mg/kg/dia	0,5	0,25	0,25	NI	0,63	0,18	0,2	0,25	0,2
Dose máxima Cinacalcete, mg/kg/dia*	NI	0,8	0,25	NI	2,6	0,99	NI	4,2	NI
Dose média Cinacalcete, mg/kg/dia*	0,5-1.5	NI	0,25	1,27 (±0,3)	NI	1,54 (NI)	0,39	NI	NI
Duração Cinacalcete (meses)*	3-24	5 (NI)	1	3 (NI)	15 (NI)	3,6 (NI)	3,7	NI	NI
Eventos adversos (%)									
Eventos adversos graves	NI	0	0	0	0	40,9	16	52,97	32
Eventos adversos fatais	NI	0	0	0	0	4,5	0	0	3
Hipocalcemia	0	0	28,57	0	33	22,7	24	11,8 (2,1-32,6)	10,7
total	0		28,57	33,33	33	81,8	84	82	71

Tabela 3: descrição dos eventos adversos graves relatados em cada estudo

Estudo	Número participantes	Eventos adversos graves (EAG) (%)	Descrição eventos adversos graves
Alharti 2015	28	NI	6 óbitos relacionados a DRC
Dotis 2013	4	0	
Muscheites, 2008	7	0	
Silverstein, 2008	9	0	1 paciente apresentou convulsão tônico-clônico generalizada após receber 1 dose de cinacalcete. Cálcio sérico corrigido dentro da normalidade.
Platt, 2010	6	0	1 paciente teve interrupção do tratamento devido a hipocalcemia persistente
Warady B, 2019	22	40,9	<i>Double-blind phase</i> : HAS (9% dos pacientes, n=2) <i>Open-label phase (n=10)</i> : 4 pacientes (40%) reportaram EAG: varizes esofágicas, peritonite, pneumonia, ITU, elevação de hemoglobina, hipocalcemia (40%, n=4), náusea (30%, n=3), encefalopatia hipertensiva e HAS (20%, n=2) 1 evento fatal durante <i>double-blind phase</i> : paciente com intervalo QT prolongado de base, óbito ocorreu na 23ª semana de uso, cálcio sérico corrigido 5,3mg/dL.
EUCTR, 2017	27	16	HAS, hemorragia de FAV, diarreia, íleo, deslocamento de dispositivo de diálise, hipervolemia, infecção de cateter, peritonite, infecção de ferida pós-operatório, infecção de tecidos moles (1 paciente para cada evento)
NCT 01439867	18	53	Complicação associada a cateter e HAS (2 pacientes em cada); diarreia, íleo, infecção relacionada a cateter, complicações relacionadas a diálise peritoneal, desidratação, convulsão, malfuncionamento de cateter (1 paciente em cada)
NCT 02341417	28	32	Infecção relacionada a cateter, deslocamento de dispositivo de diálise (2 pacientes em cada); anemia, gota, gastroduodenite, fadiga, celulite, pneumonia, ITU, taquipneia, oclusão venosa (1 paciente em cada)

Abreviações: HAS (Hipertensão arterial sistêmica); ITU (Infecção do trato urinário); FAV (fístula-arteriovenosa)

E. Síntese dos resultados

O uso de cinacalcete resultou em 0,2% de evento adverso fatal [IC 95% 0 a 3,1%; $I^2 = 0\%$, $p = 0,96$] (figura 4) e em 16% de eventos adversos graves [IC 95% 4,1 a 32%; $I^2 = 69\%$, $p\text{-value} < 0,01$] (figura 5).

Figura 4- Gráfico em floresta (modelo de efeito aleatório). Evento: Evento Adverso Fatal

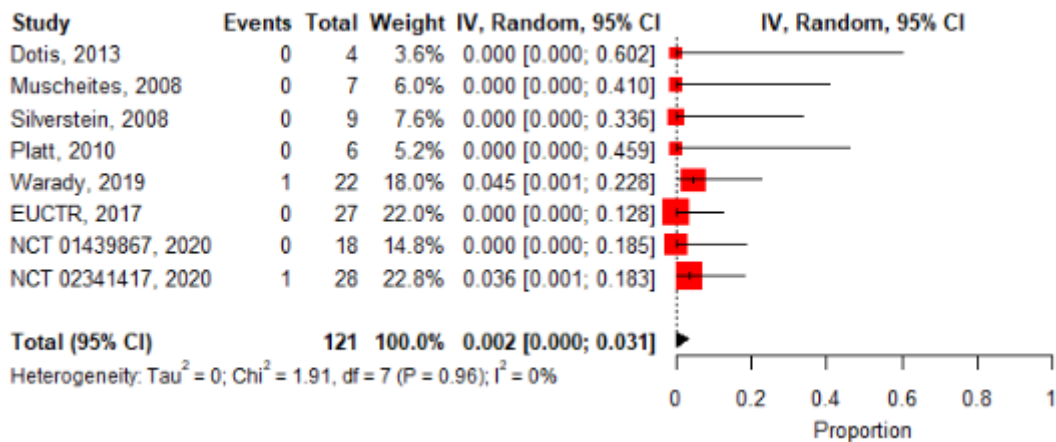
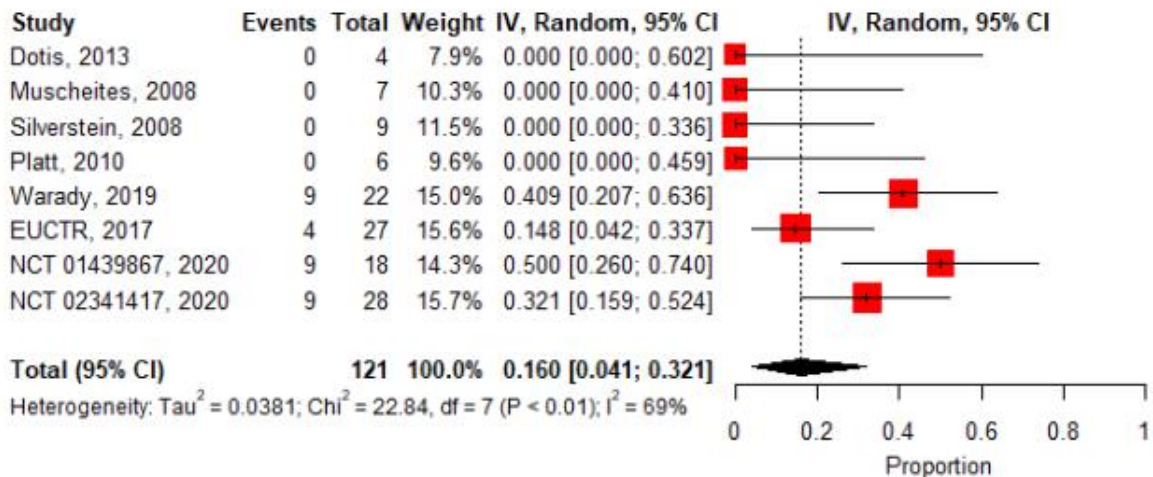


Figura 5- Gráfico em floresta (modelo de efeito aleatório). Evento: Eventos Adversos Graves



A hipocalcemia sintomática foi de 0% [IC 95% 0 a 0,6%; $I^2 = 0\%$; $p\text{-value} = 1$] (figura 6), no entanto, o evento hipocalcemia foi de 10,7% [IC 95% 2,8 a 21,6%; $I^2 = 58\%$; $p\text{-value} = 0,01$] (figura 7)

Figura 6- Gráfico em floresta (modelo de efeito aleatório). Evento: Hipocalcemia sintomática

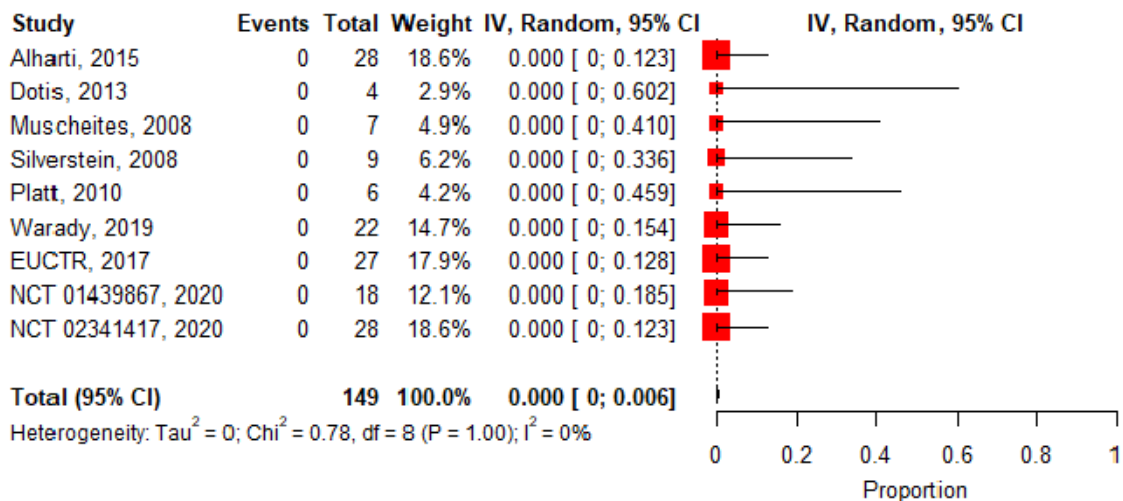
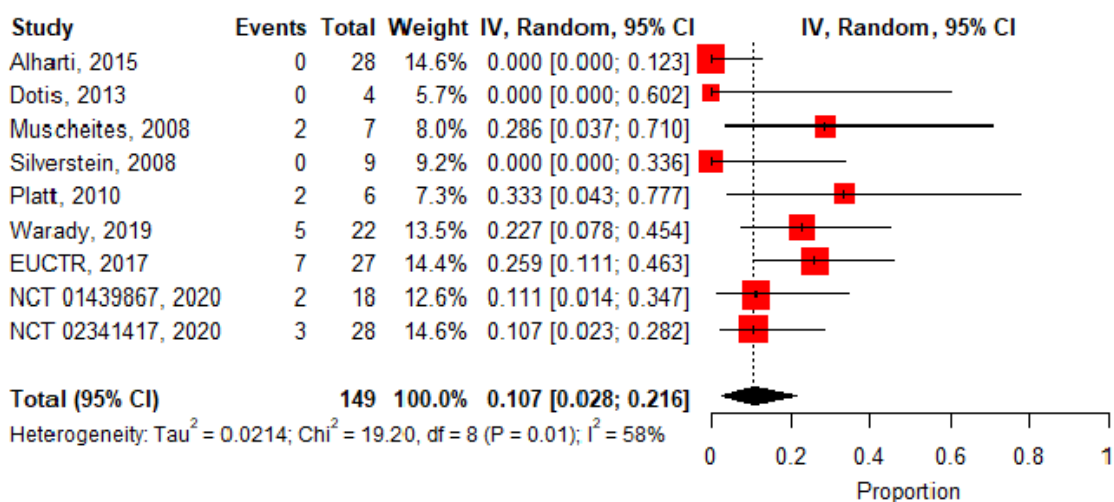
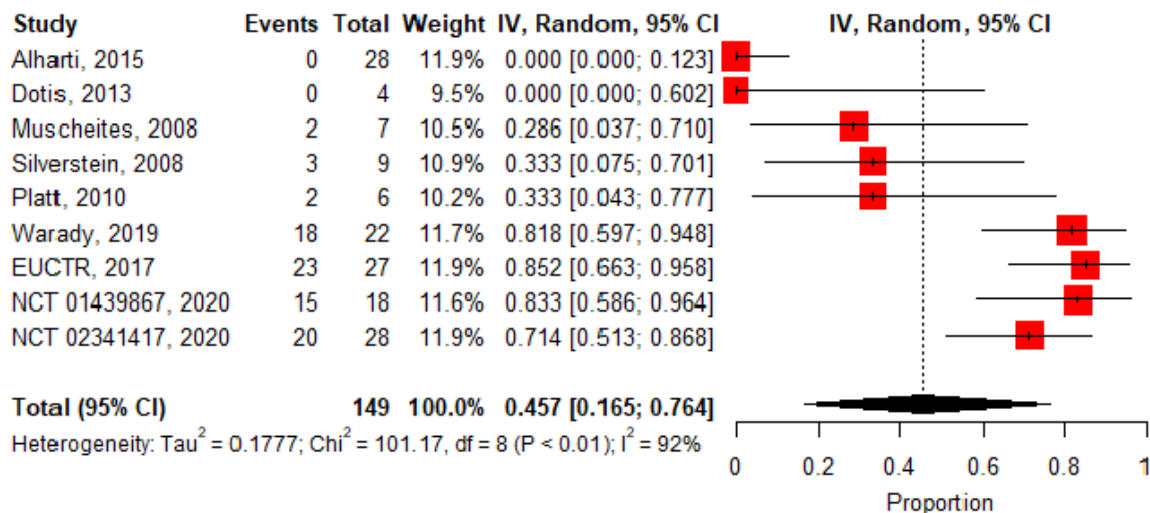


Figura 7- Gráfico em floresta (modelo de efeito aleatório). Evento: Hipocalcemia



Os eventos adversos totais foram de 45,7% [IC 95% 16,5 a 76,4%; I² 92%; p-value < 0,01] (figura 8).

Figura 8- Gráfico em floresta (modelo de efeito aleatório). Evento: Eventos adversos totais



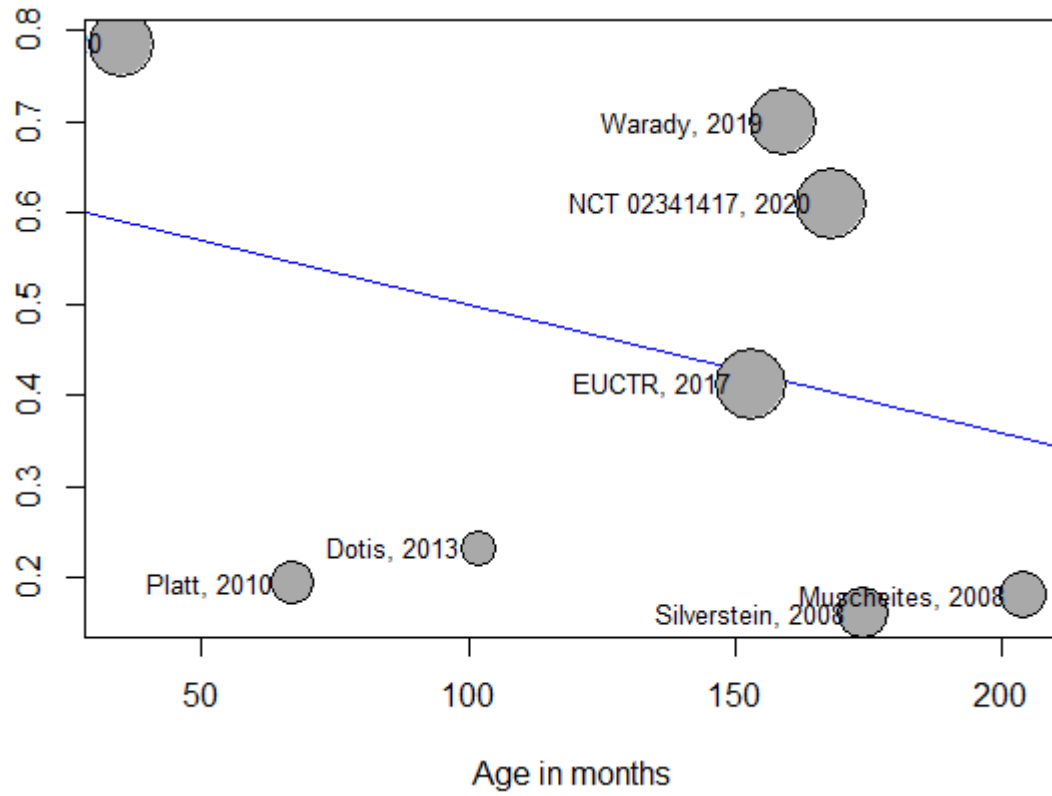
F. Risco de viés entre os estudos

O risco de viés entre os estudos foi analisado através *Freeman-Tukey Double Arcsine Transformed Proportion* (gráficos em funil- anexos 7.2).

G. Análises adicionais

Realizamos uma meta regressão considerando o evento adverso grave e a idade em meses (figura 9). Com o aumento da idade vemos uma menor percentagem de eventos adversos graves (eixo Y), sem, no entanto, atingir significância ($p=0.38$).

Figura 9- Meta regressão: idade em meses versus evento adverso grave (eixo Y). O tamanho do círculo refere-se a importância do estudo



5. DISCUSSÃO

O cinacalcete é uma medicação amplamente utilizada no tratamento do DMO nos pacientes adultos com DRC, contando com diversos ECRs e revisões sistemáticas que respaldam seu uso nesses pacientes (13, 33-36). No entanto, análises de segurança do cinacalcete na população pediátrica são escassos, limitando o uso da medicação nessa faixa etária. Em nossa revisão encontramos incidência de 0,2% de eventos fatais relatados em 2 estudos (26, 27) e 16% de eventos adversos graves ($p < 0,01$). Os eventos graves com maior incidência nos estudos foram HAS, diarreia, íleo e eventos relacionados a cateter de diálise (tabela 3). Três estudos não reportaram eventos adversos graves, porém descreveram interrupção de tratamento em um paciente devido a hipocalcemia persistente (20), convulsão tônico-clônico generalizada em um paciente após receber uma dose de cinacalcete (21) e 6 óbitos atribuídos a DRC (17). A incidência de hipocalcemia foi de 10,7% ($p < 0,01$) e de eventos totais de 45,7%.

Uma revisão sistemática conduzida por Ballinger *et al* (37) mostrou um aumento no risco de hipocalcemia em adultos dialíticos que receberam cinacalcete (12 estudos, 6415 participantes, RR 6.98, 95% CI 5.10 to 9.53; $I^2 = 0\%$), de vômitos (9 estudos, 6323 participantes): RR 1.97, 95% CI 1.73 to 2.24; $I^2 = 3\%$), de diarreia (8 estudos, 5639 participantes): RR 1.15, 95% CI 1.02 to 1.29; $I^2 = 0\%$), dentre outros eventos adversos.

O estudo multicêntrico EVOLVE (13) analisou 3883 pacientes adultos portadores de hiperparatireoidismo secundário a DRC, dos quais 12% do grupo cinacalcete e 1,7% do grupo placebo apresentaram hipocalcemia e a porcentagem de eventos adversos graves relacionados ao tratamento foi semelhante entre os grupos (3,6% e 2,3%, respectivamente). Já no ECR conduzido por Quarles *et al* (36) o uso de cinacalcete apresentou uma porcentagem média de redução dos valores de cálcio em torno de 4% comparado a 2% no grupo controle. Neste estudo não foram reportados eventos adversos graves sendo a maioria dos eventos considerados leves a moderados. No estudo de Block *et al* (33) os autores reportaram ao menos um evento adverso em 94% dos pacientes, porém nenhum evento adverso grave. Nesse mesmo estudo, o uso de cinacalcete foi associado a uma redução no cálcio sérico em

torno de 6,8%, com níveis <7,5mg/dl em 5% dos pacientes que receberam a medicação. Já Lindberg et al (35) mostraram uma redução média de cálcio sérico em 4,7% e nenhum evento adverso grave foi relatado. A maior parte dos eventos adversos foi considerada leve a moderada, com 3 pacientes apresentando hipocalcemia (Calcio sérico<7,5mg/dl) transitória assintomática. Finalmente, Goodman et.al (34) encontraram episódios transitórios de hipocalcemia nos pacientes que receberam cincacalcete, porém nenhum dos pacientes apresentou hipocalcemia sintomática e nenhum evento adverso grave foi relatado.

A incidência de hipocalcemia encontrada no presente estudo foi semelhante ao reportado na população adulta (13, 21, 33-36), entretanto, a incidência de eventos adversos graves foi 5 vezes maior. Adicionalmente, 2 óbitos foram reportados na população pediátrica, não sendo possível descartar o cinacalcete como fator causal (26, 27). Dois estudos que reportaram altas taxas de eventos adversos (25, 26) não foram publicados, porém tiveram os dados recuperados da plataforma do *Clinical Trials* (32).

O *Food and Drug Administration (FDA)* (38) após nova revisão da literatura publicou documento em julho/2020 no qual não indica o uso de cinacalcete em pacientes pediátricos. Já o documento publicado pela Sociedade Europeia de Nefrologia Pediátrica (22) libera seu uso nessa população, porém com diversas restrições e cuidados após início da medicação.

Os achados encontrados na presente revisão mostram elevadas taxas de eventos adversos graves, porém os principais eventos graves relatados foram HAS, diarréia e eventos relacionados a cateter de diálise. Além disso, a meta-regressão (Figura 9) aponta que quanto menor a idade maior a incidência de eventos adversos. Apesar de não atingir a significância estatística, possivelmente devido ao número reduzido de casos, a incidência de eventos adversos graves pode atingir 80% com 50 meses (Figura 9).

Este estudo tem como limitações o número de participantes e a natureza de alguns estudos incluídos nessa revisão (séries de casos).

No entanto, é a primeira revisão sistemática com metanálise proporcional de séries de casos sobre a segurança do uso de cinacalcete em crianças e adolescentes portadoras de hiperparatireoidismo secundário à DRC. Adicionalmente, ampliamos a busca para fontes da literatura cinzenta incluindo trabalhos não publicados que tiveram dados recuperados.

6. CONCLUSÃO

O calcimimético cinacalcete, se utilizado na população pediátrica, deve ter cuidadosa monitorização dos níveis de cálcio sérico e atenção a possíveis eventos adversos, principalmente nas crianças menores de 50 meses.

7. ANEXOS

A. Estratégia de busca:

I. **LILACS:** (Chronic Kidney Disease-Mineral Bone Disorder or Trastorno Mineral e Óseo Asociado a la Enfermedad Renal Crónica or Distúrbio Mineral e Ósseo na Doença Renal Crônica or Distúrbio Mineral e Ósseo da Doença Renal Crônica or Distúrbio Mineral e Ósseo-Doença Crônica do Rim or Distúrbio Mineral e Ósseo-Doença Renal Crônica or Distúrbio do Metabolismo Mineral e Ósseo Decorrente da Doença Renal Crônica or Doença Crônica do Rim-Distúrbio Mineral e Ósseo or Doença Crônica do Rim-Transtorno Mineral e Ósseo or DMO- DRC or CKD-MBD or Doença Óssea na Doença Renal Crônica or Doença Renal Crônica-Transtorno Mineral e Ósseo or Doença Renal Crônica Associada à Doença Mineral Óssea or Osteodistrofia Renal or Raquitismo Renal or Transtorno Mineral e Ósseo da Doença Renal Crônica or Transtorno Mineral e Ósseo na Doença Renal Crônica or Transtorno Mineral e Ósseo-Doença Crônica do Rim and (Cinacalcet Hydrochloride or Cloridrato de Cinacalcet or Cloridrato de Cinacalcete or Hidrocloro de Cinacalcete or Cinacalcete or Mimpara)

II. **WEB OF SCIENCE e PUBMED:** (Chronic Kidney Disease Mineral Bone Disorder or CKD-MBD or Renal Osteodystrophy or Osteodystrophies, Renal or Renal Osteodystrophies or Osteodystrophy, Renal or Renal Rickets or Rickets, Renal) and (Cinacalcet Hydrochloride or Alpha-methyl-N-(3-(3-(trifluoromethyl) phenyl) propyl)-1-naphthalenemethanamine, (alphaR)-hydrochloride or Sensipar or AMG 073 or KRN 1493 or AMG073)

III. **COCHRANE:** (Cinacalcet Hydrochloride or Alpha-methyl-N-(3-(3-

(trifluoromethyl phenyl propyl)-1-naphthalenemethanamine, (alphaR)-hydrochloride or Sensipar or AMG 073 or KRN 1493 or AMG073)

IV.SCOPUS e EMBASE: ((Chronic Kidney Disease Mineral Bone Disorder) or (CKD-MBD) or (Renal Osteodystrophy) or (Osteodystrophies, Renal) or (Renal Osteodystrophies) or (Osteodystrophy, Renal) or (Renal Rickets) or (Rickets, Renal)) and ((Cinacalcet Hydrochloride) or (Alpha-methyl-N-3-3-trifluoromethyl phenyl propyl-1-naphthalenemethanamine, alphaR-hydrochloride) or (Sensipar) or (AMG 073) or (KRN 1493) or (AMG073))

B. Análises de risco de viés entre os estudos: gráficos de funil

Figura 10- Gráfico em funil de Evento adverso fatal

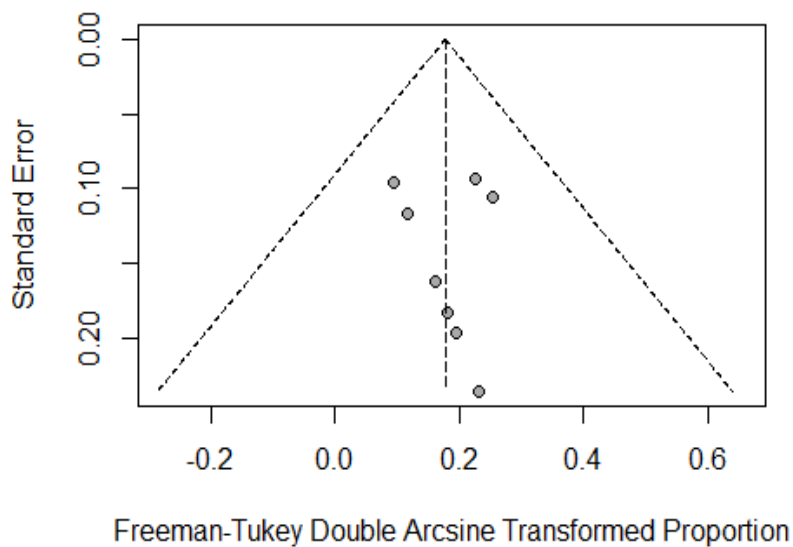


Figura 11- Gráfico em funil de Eventos adversos graves

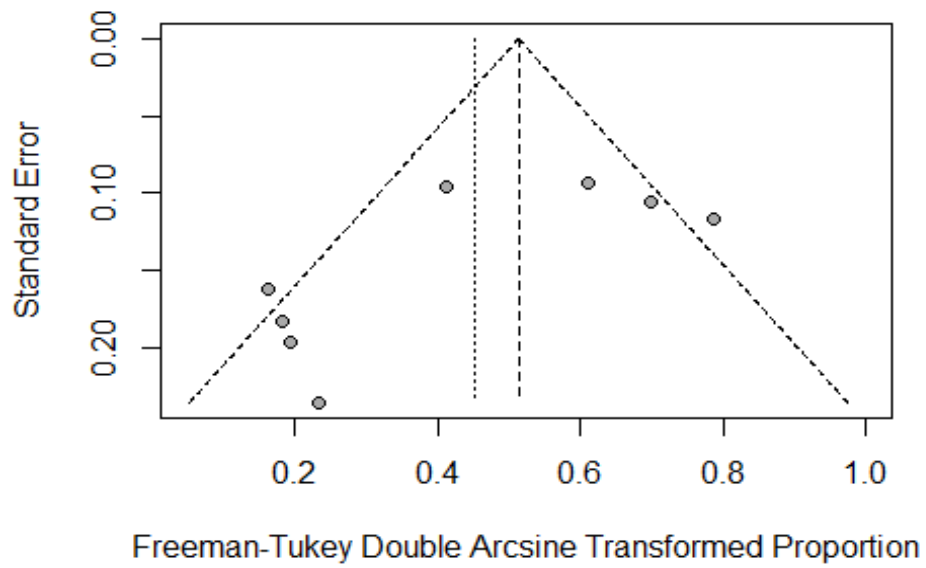


Figura 12- Gráfico em funil do evento Hipocalcemia sintomática

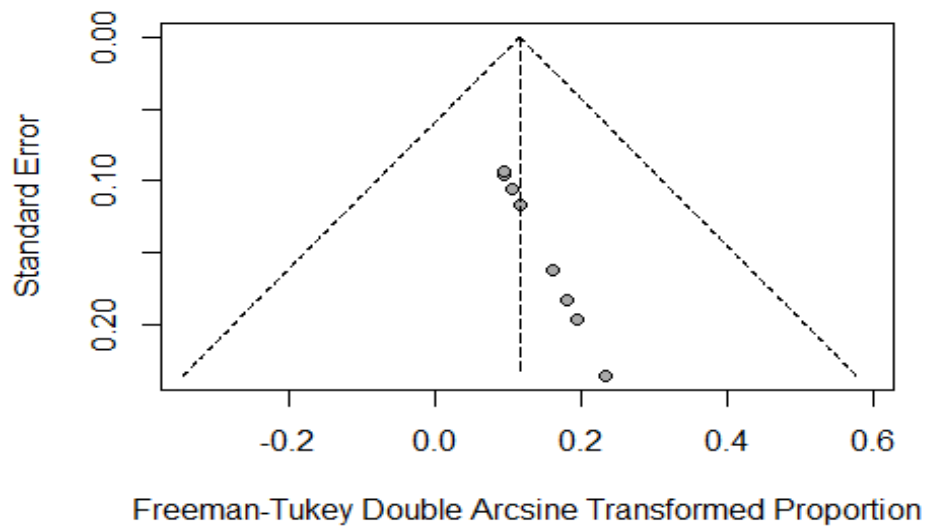


Figura 13- Gráfico em funil do evento hipocalcemia

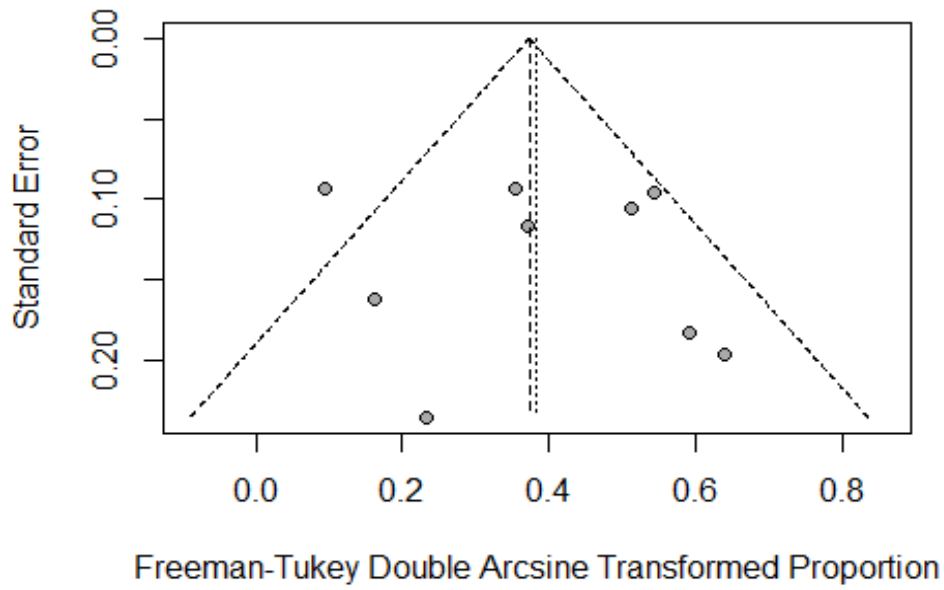
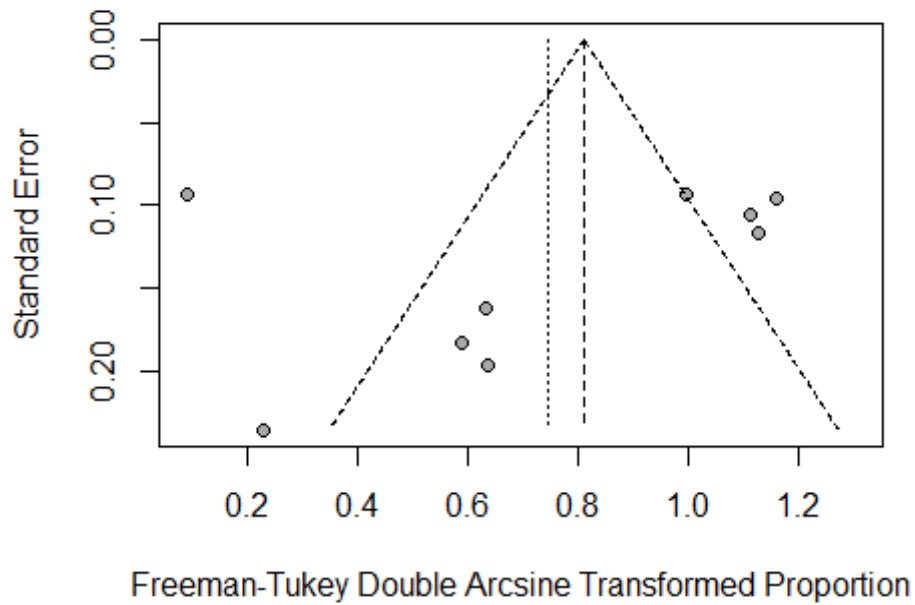


Figura 14- Gráfico em funil do evento Eventos Adversos Totais



8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Report NA. North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies 2008 Annual Report. 2008.
2. Ardissino G, Daccò V, Testa S, Bonaudo R, Claris-Appiani A, Taioli E, et al. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the Italkid project. *Pediatrics*. 2003;111(4 Pt 1):e382-7.
3. Bek K, Akman S, Bilge I, Topaloğlu R, Calişkan S, Peru H, et al. Chronic kidney disease in children in Turkey. *Pediatr Nephrol*. 2009;24(4):797-806.
4. Konstantyner T, Sesso R, de Camargo MF, de Santis Feltran L, Koch-Nogueira PC. Pediatric Chronic Dialysis in Brazil: Epidemiology and Regional Inequalities. *PloS one*. 2015;10(8):e0135649.
5. Harambat J, van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol*. 2012;27(3):363-73.
6. McDonald SP, Craig JC. Long-term survival of children with end-stage renal disease. *The New England journal of medicine*. 2004;350(26):2654-62.
7. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*. 2009(113):S1-130.
8. Bacchetta J, Harambat J, Cochat P, Salusky IB, Wesseling-Perry K. The consequences of chronic kidney disease on bone metabolism and growth in children. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2012;27(8):3063-71.
9. Wesseling K, Bakkaloglu S, Salusky I. Chronic kidney disease mineral and bone disorder in children. *Pediatr Nephrol*. 2008;23(2):195-207.
10. Fernández-Iglesias Á, López JM, Santos F. Growth plate alterations in chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology*. 2020;35(3):367-74.
11. Hahn D, Hodson EM, Craig JC. Interventions for metabolic bone disease in children with chronic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015(11).
12. Verheyen N, Pilz S, Eller K, Kienreich K, Fahrleitner-Pammer A, Pieske B, et al. Cinacalcet hydrochloride for the treatment of hyperparathyroidism. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2013;14(6):793-806.
13. Effect of Cinacalcet on Cardiovascular Disease in Patients Undergoing Dialysis. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(26):2482-94.
14. Arenas Morales AJ, DeFreitas MJ, Katsoufis CP, Seeherunvong W, Chandar J, Zilleruelo G, et al. Cinacalcet as rescue therapy for refractory hyperparathyroidism in young children with advanced chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology*. 2019;34(1):129-35.
15. Nakagawa K, Pérez EC, Oh J, Santos F, Geldyyev A, Gross M-L, et al. Cinacalcet does not affect longitudinal growth but increases body weight gain in experimental uraemia. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2008;23(9):2761-7.
16. Wu S, Palese T, Mishra OP, Delivoria-Papadopoulos M, De Luca F. Effects of Ca²⁺ sensing receptor activation in the growth plate. *FASEB J*. 2004;18(1):143-5.
17. Alharthi AA, Kamal NM, Abukhatwah MW, Sherief LM. Cinacalcet in Pediatric and Adolescent Chronic Kidney Disease: A Single-Center Experience. *Medicine*. 2015;94(2):e401.
18. Dotis J, Printza N, Ghogha C, Papachristou F. Short- and middle-term continuous use of cinacalcet in children on peritoneal dialysis. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*. 2013;26(1-2):39-43.
19. Muscheites J, Wigger M, Drueckler E, Fischer DC, Kundt G, Haffner D. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in children with end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol*. 2008;23(10):1823-9.
20. Platt C, Inward C, McGraw M, Dudley J, Tizard J, Burren C, et al. Middle-term use of Cinacalcet in paediatric dialysis patients. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(1):143-8.
21. Silverstein DM, Kher KK, Moudgil A, Khurana M, Wilcox J, Moylan K. Cinacalcet is efficacious in pediatric dialysis patients. *Pediatr Nephrol*. 2008;23(10):1817-22.

22. Bacchetta J, Schmitt CP, Ariceta G, Bakkaloglu SA, Groothoff J, Wan M, et al. Cinacalcet use in paediatric dialysis: a position statement from the European Society for Paediatric Nephrology and the Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorders Working Group of the ERA-EDTA. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2020;35(1):47-64.
23. initiative TNKFsKDOQ. *Chronic Kidney Disease, Classification, 2002*. Kidneyorg.
24. Euctr LT. A Study to Assess the Efficacy and Safety of Cinacalcet HCl in Pediatric Subjects With Secondary Hyperparathyroidism and Chronic Kidney Disease Receiving Dialysis. <http://www.who.int/trialssearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004958-18-LT>. 2014.
25. NCT01439867 A. An Open-label, Single-arm Study to Assess the Safety & Tolerability of Cinacalcet in Addition to Standard of Care in Pediatric Subjects Age 28 Days to < 6 Yrs With Chronic Kidney Disease & Secondary Hyperparathyroidism Receiving Dialysis. *Clinical Trials gov*. 2017.
26. NCT 02341417 A. A Multicenter Single-arm Extension Study to Characterize the Long-term Safety of Cinacalcet Hydrochloride in the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism in Pediatric Subjects With Chronic Kidney Disease on Dialysis. *Clinical Trials gov*. 2018.
27. Warady BA, Iles JN, Ariceta G, Dehmel B, Hidalgo G, Jiang X, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of cinacalcet in pediatric patients with chronic kidney disease and secondary hyperparathyroidism receiving dialysis. *Pediatr Nephrol*. 2019;34(3):475-86.
28. Activities MDfR. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*
29. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PG. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS medicine*. 2009;6(7):e1000097.
30. Institute JB. *Critical Appraisal Tools: Checklist for Case Series*. joannabriggsorg.
31. Viechtbauer W. Conducting Meta-Analyses in R with the metafor Package. *Journal of Statistical Software*. 2010;36:1-48.
32. Medicine NUNLo. *Clinical Trials.gov*.
33. Block GA, Martin KJ, de Francisco ALM, Turner SA, Avram MM, Suranyi MG, et al. Cinacalcet for Secondary Hyperparathyroidism in Patients Receiving Hemodialysis. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(15):1516-25.
34. Goodman WG, Hladik GA, Turner SA, Blaisdell PW, Goodkin DA, Liu W, et al. The Calcimimetic agent AMG 073 lowers plasma parathyroid hormone levels in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2002;13(4):1017-24.
35. Lindberg JS, Moe SM, Goodman WG, Coburn JW, Sprague SM, Liu W, et al. The calcimimetic AMG 073 reduces parathyroid hormone and calcium x phosphorus in secondary hyperparathyroidism. *Kidney international*. 2003;63(1):248-54.
36. Quarles LD, Sherrard DJ, Adler S, Rosansky SJ, McCary LC, Liu W, et al. The calcimimetic AMG 073 as a potential treatment for secondary hyperparathyroidism of end-stage renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2003;14(3):575-83.
37. Ballinger AE, Palmer SC, Nistor I, Craig JC, Strippoli GFM. Calcimimetics for secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014(12).
38. Department of Health and Human Services PHS, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research Office of Surveillance and Epidemiology. *Pediatric Postmarketing Pharmacovigilance Review Sensipar (Cinacalcet)*. FDAgov. 2020.